

Metamizol (Dipirona): modelagem molecular e bioacumulação em *Devario malabaricus* sob exposição aguda e sua influência anti-inflamatória

Alunos: Helene Papadopoulos Ferreira, Nicole dos Santos Moura e Valentina Di Bello

Orientador: Mara Lúcia Zucheran Silvestri de Carvalho

Co Orientador: Mariana Belchor

Eixo de Pesquisa: Medicina, Saúde e Bioquímica

Colégio Jean Piaget – Santos/SP

Unesp - São Vicente/SP

INTRODUÇÃO

A presença de fármacos em habitats aquáticos vem se tornando cada vez mais frequente devido ao descarte inadequado. Quando a água contaminada chega às estações de tratamento, os compostos químicos não são neutralizados, já que possuem propriedades químicas com baixa biodegradabilidade. Como esses compostos estão em pequenas concentrações, não prejudicam os seres humanos. Entretanto, afetam o sistema digestivo dos peixes, interferindo na sua locomoção.

Estudamos sobre o fármaco dipirona, utilizado pelos humanos como anti-inflamatório e analgésico, assim como uma droga causadora de dano ao DNA, para os peixes.

OBJETIVOS

Em nosso projeto tivemos duas etapas. A análise *in silico*, que usamos o docking molecular do fármaco Dipirona, que utilizamos a PLA2 como molécula alvo e mostrando os sítios de interação. E também realizamos a análise *in vivo* dos possíveis efeitos da bioacumulação do fármaco Dipirona em *Devario Malabaricus* sob exposição de 96 h por análise bioquímica do sangue e massa visceral e sua interferência em processos metabólicos que incluem a PLA2.

METODOLOGIA

Nossa metodologia foi experimental, em ambas as partes, *in silico* e *in vivo*, mas também foi a pesquisa bibliográfica, pois utilizamos inúmeros livros e artigos científicos. Foi uma leitura crítica e reflexiva, pois nos concentramos nos aspectos mais relevantes do texto, separando as idéias secundárias da idéia central. Além disso, fizemos um docking molecular, que foi a nossa pesquisa experimental, através do computador, onde experimentamos como o fármaco dipirona reagiria na molécula do peixe.

Aplicativos utilizados no docking molecular:

Pymol	PDB
Quimera	Vina Autodock 1.1.2
Molinspiration	Ligplot+

PALAVRAS-CHAVE

Bioacumulação, biotransformação, dipirona, peixes, anatomia, fígado, brânquias, zebrafish, fosfolipase, cálcio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No docking molecular, observamos que nossa molécula realizou 13 ligações no total, tendo 8 interações com Cálcio e 5 com o agr 34 (arginina), como observado na figura 3. Esperamos, pela literatura, que o cálcio sinalize uma inflamação. Já o arg 34, tem como função permitir a interação entre o cálcio e a molécula.

Também foi observado a presença de 17 pontes de hidrogênio, que é utilizada para estabilizar a estrutura, como visto na figura 2.

Já na análise inicial do estudo *in vivo*, nos primeiros 15 minutos de exposição à toxicidade aguda dos peixes-zebra, pudemos observar que no recipiente com a maior concentração do fármaco dipirona, os peixes já apresentaram dificuldade na locomoção e níveis de estresse, comprovando a nossa hipótese.

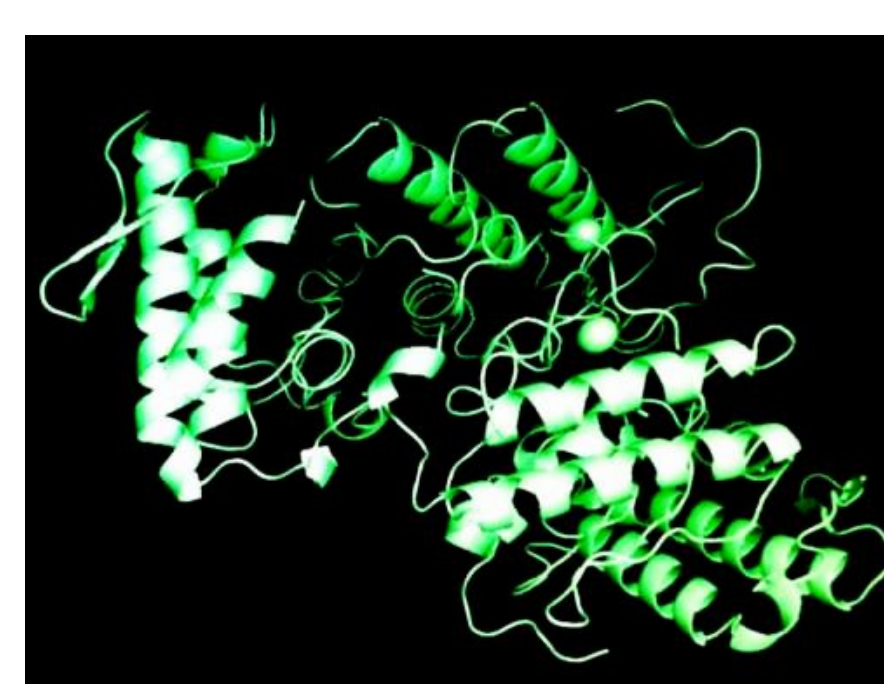


Fig 1: Interação das moléculas utilizando o aplicativo Pymol. Fonte: Autoral.

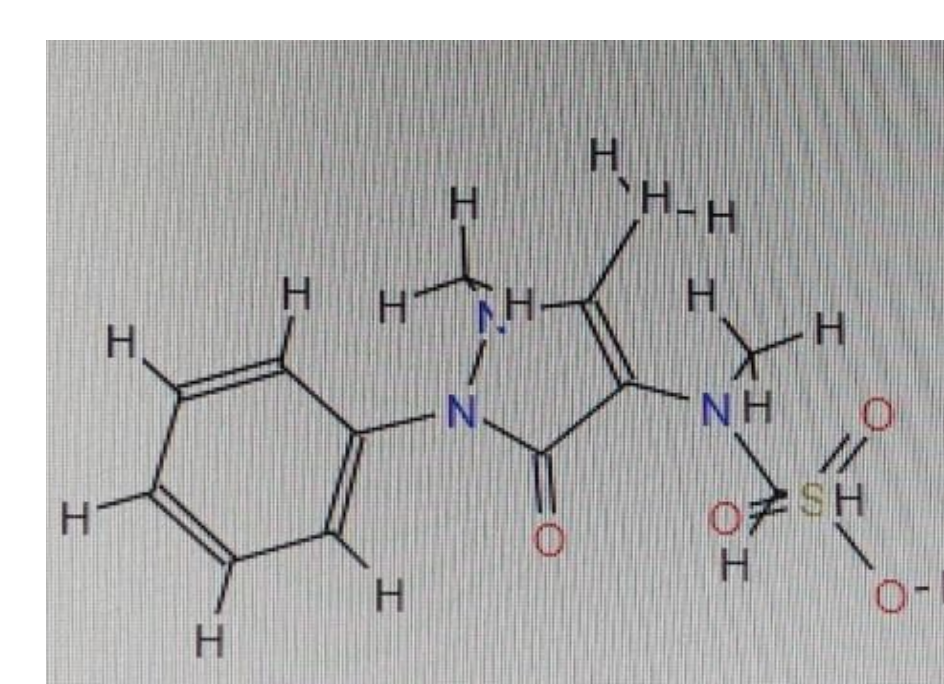


Fig 2: Ligações de hidrogênio utilizando o aplicativo Molinspiration. Fonte: Autoral.

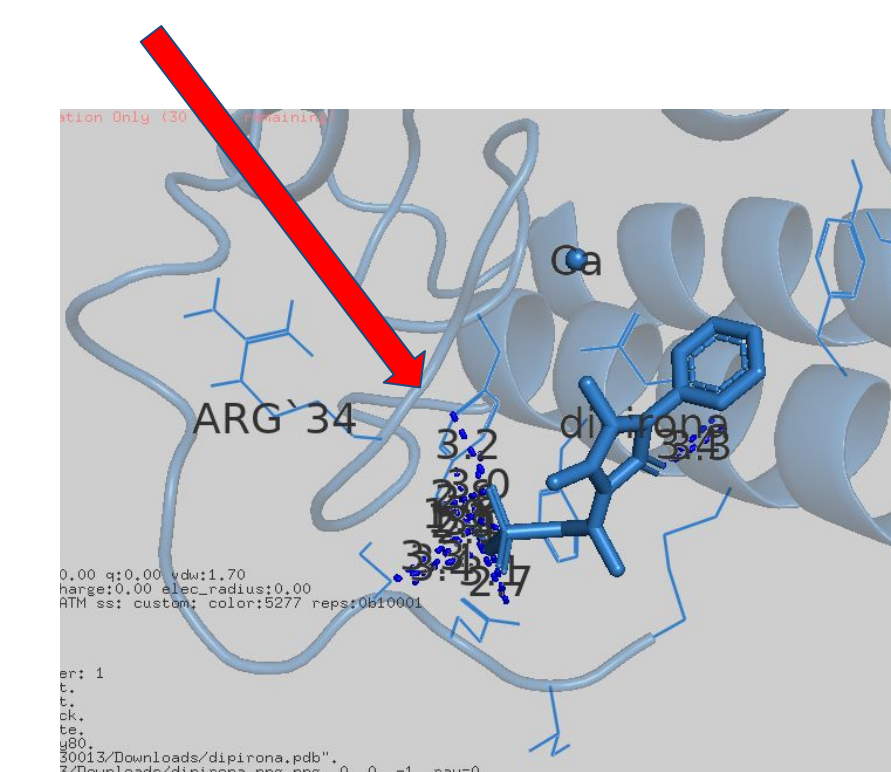


Fig 3: Interações e esquematização da molécula utilizando o aplicativo PDB. Fonte: Autoral.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na análise *in silico* a nossa molécula realizou 13 ligações ao total, tendo 8 interações com o cálcio e 5 com o Arg 34. O cálcio é importante pois é um sinalizador intracelular e inflamatório, isso significa que a presença dele em concentrações altas pode mostrar algum caminho metabólico ou alguma reação específica. As análises *in vivo* são preliminares e parece que tem algum envolvimento com uma alteração de contração muscular.

REFERÊNCIAS

- Pamplona J.H.**, Avaliação dos Efeitos Tóxicos da Dipirona Sódica em Peixe Rhamdia Quelen. Acervo Digital UFPR, 2010. >Acesso em: 22/03/2022
- Marzoco A. e Torres B.B**, Bioquímica inicial, Guanabara koogan, 2015. >Acesso em: 15/06/2022
- MARTINS C.M.**, Campos R.B.K, Ganzarolli E.M., Lopes M.C. e Quináia S.P., Biomonitoramento de Cr e Pb em peixes de água doce. Scielo, 2012. >Acesso em: 04/03/2022